

## MICROBIOTA INTESTINAL Y SU RELACIÓN CON TRASTORNOS METABÓLICOS

Ana Cecilia Corro<sup>1</sup>, Nyurky Matheus<sup>2</sup>, Carlos Ernesto Medina<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Medicina y Cirugía. Decanato de Ciencias Veterinarias. Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado" (UCLA). <sup>2</sup>Departamento de Ciencias Básicas. Decanato de Ciencias Veterinarias. UCLA. <sup>3</sup>Departamento de Fisiopatología. Decanato de Ciencias de la Salud. UCLA. E mail: [anacorro@ucla.edu.ve](mailto:anacorro@ucla.edu.ve)

### RESUMEN

Al complejo de organismos que habitan en el intestino y que incluye un gran número de bacterias, hongos, levaduras, virus y fagos se le conoce como Microbiota Intestinal (MI). El equilibrio entre la MI, la barrera epitelial y el sistema inmune local determinan la homeostasis del intestino en el sujeto sano. La MI es importante en la regulación del rescate y gasto de energía, así como, en el almacenamiento de grasa y la ingesta de alimentos en el huésped. Por tal motivo, debido al creciente impacto que producen los trastornos metabólicos en la sociedad se plantea la necesidad de realizar una recopilación, resumen y análisis de la bibliografía más relevante sobre los recientes avances en la comprensión de la microbiota intestinal, y su posible relación con dichos trastornos. Investigaciones realizadas con modelos experimentales de roedores sugieren que la composición bacteriana, los genes funcionales y las actividades metabólicas de la MI están alteradas en los sujetos con obesidad, síndrome metabólico o diabetes de tipo 2 (DT2). Además, parece que la grasa de la dieta es también un factor importante que afecta la composición de la MI, así como la función de barrera del intestino y por lo tanto, los niveles plasmáticos de LPS, produciendo una endotoxemia metabólica que podría contribuir al desarrollo de la inflamación sistémica de bajo grado, resistencia a la insulina y DT2. Finalmente, investigaciones recientes en roedores indican que existe una relación entre la MI y la patogénesis de la obesidad, el síndrome metabólico e inclusive la DT2.

Palabras clave: Microbiota Intestinal, roedores, metabolismo, inflamación.

### INTESTINAL MICROBIOTA AND ITS RELATIONSHIP TO METABOLIC DISORDERS

#### ABSTRACT

The complex of organisms that inhabit the intestine and which includes a large number of bacteria, fungi, yeasts, viruses and phage is known as Intestinal Microbiota (MI). The balance between the MI, the epithelial barrier and the local immune system determines intestinal homeostasis in the healthy subject. MI is important in regulating the rescue and energy expenditure, as well as in fat storage and food intake in the host. Due to the increasing impact of metabolic disorders in society, the need to compile, summarize and analyze the most relevant bibliography on recent advances in the understanding of the intestinal microbiota and its possible relationship with these disorders. Investigations with experimental rodent models suggest that the bacterial composition, functional genes and metabolic activities of IM are altered in subjects with obesity, metabolic syndrome or type 2 diabetes (DT2). In addition, it appears that dietary fat is also an important factor affecting the composition of MI, as well as the barrier function of the intestine and therefore, plasma levels of LPS, producing a metabolic endotoxemia that could contribute to the development low-grade systemic inflammation, insulin resistance and DT2. Finally, recent research in rodents indicates that there is a relationship between MI and the pathogenesis of obesity, metabolic syndrome and even DT2.

Key word: Intestinal microbiota, rodents, metabolism and inflammation.

Recibido: 19/01/2016. Aprobado: 21/11/2016.

#### INTRODUCCIÓN

El sobrepeso y la obesidad han alcanzado cifras considerables en los últimos años, los datos reportados por el *National Health and Nutrition Examination Survey* (EE.UU.) indicaron que, en 2008, cerca 1,5 millones de adultos tenían sobrepeso y más de 200 millones de hombres y casi 300 millones de mujeres eran obesos. La obesidad se relaciona con un grupo de trastornos metabólicos y sistémicos, tales como

resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, hígado graso no alcohólico, aterosclerosis e hipertensión. La causa principal de la obesidad es un balance energético positivo como resultado de un aumento del aporte calórico de la dieta y una disminución del gasto de energía asociado con baja actividad física. En estudios realizados con roedores evidencias crecientes sugieren, que la microbiota intestinal representa un factor importante que contribuye a la respuesta del huésped a los nutrientes, sin embargo, los estudios en humanos apenas

se están iniciando y queda mucho por recorrer para determinar el establecimiento de esta relación. En tal sentido, el objetivo de ésta revisión es realizar una recopilación, resumen y análisis de la bibliografía más relevante sobre los recientes avances en la comprensión de la microbiota intestinal, y su posible relación con dichos trastornos.

### ***Microbiota Intestinal***

Es un conjunto de bacterias que viven en el intestino, en una relación de simbiosis tanto de tipo comensal como de mutualismo. La microbiota intestinal de adultos comprende de 10 a 100 trillones de microorganismos, lo cual es equivalente a diez veces el número de células totales somáticas y germinales<sup>1</sup>. Esta población se compone de microorganismos pertenecientes, fundamentalmente, a 4 filos (Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria y Proteobacteria, con un franco predominio de los dos primeros). Además, los genomas colectivos de la microbiota intestinal (microbioma) contienen de 100 a 150 veces más genes que nuestro propio genoma<sup>2</sup>. Ésta microbiota ha coevolucionado con los humanos, y ha mostrado efectos profundos en varias respuestas orgánicas, por lo que hallazgos recientes han sugerido que una composición microbiana intestinal alterada se asocia con enfermedades metabólicas, como la obesidad, diabetes o enfermedad del hígado graso no alcohólico<sup>3</sup>.

### ***Microbiota intestinal: obesidad e inflamación***

Al respecto, es interesante mencionar que un trabajo realizado por Turnbaugh *et al.*<sup>4</sup>, fue uno de los primeros estudios en demostrar cómo el contenido genético de la flora intestinal contribuye a la obesidad. Éste comparó la microbiota obtenida del intestino distal de ratones deficientes en leptina y genéticamente obesos (ob/ob), con la de sus compañeros de camada delgados (ob/+ y +/+). En dicho estudio, se reportó que la microbiota en los ratones ob/ob contenía los genes que codifican enzimas que hidrolizan los polisacáridos dietarios no digeribles. Además, se encontraron mayores cantidades de productos finales de fermentación (tales como acetato y butirato) y disminución de calorías en las heces de los ratones obesos, sugiriendo estos datos que la microbiota intestinal, en este modelo de ratón, promovió la extracción de calorías adicionales de la dieta.

La composición de la microbiota intestinal puede considerarse un aspecto importante en la regulación del peso corporal<sup>5</sup>. Para demostrar este punto, los investigadores realizaron experimentos en los que se trasplantaron flora intestinal de ratones ob/ob o ratones delgados a ratones gnotobióticos delgados. Después de 2 semanas, los ratones que recibieron microbiota de

ratones ob/ob fueron capaces de extraer más calorías de los alimentos y también mostraron un aumento significativo de grasa respecto a los ratones que recibieron microbiota de ratones delgados. Por lo tanto, las diferencias en la extracción de calorías de sustancias alimenticias ingeridas puede ser en gran parte un resultado de la composición de la microbiota intestinal. Estos datos apoyan un papel central para la microbiota intestinal en la patogénesis de la obesidad y sus trastornos relacionados<sup>6</sup>.

Asimismo, Backhed *et al.*<sup>7</sup> encontraron que ratones jóvenes, criados convencionalmente presentaban 40% más contenido graso corporal y 47% más contenido de grasa gonadal que los ratones libres de gérmenes, aunque su consumo de alimentos fue menor respecto a sus homólogos libres de gérmenes. Así, cuando la microbiota del intestino distal de estos ratones, se trasplantó a los ratones gnotobióticos se observó un aumento del 60% en la grasa corporal dentro de 2 semanas, sin ningún aumento en el consumo de alimentos o el gasto de energía. Este aumento de grasa corporal fue acompañado por insulino-resistencia, hipertrofia de los adipocitos, y aumento de las concentraciones circulantes de leptina y glucosa.

Ahora bien, en oposición con la hipótesis que asocia obesidad y disbiosis, otros autores han propuesto que los cambios de MI observados en el sujeto obeso podrían no deberse a la obesidad per se sino que a la mayor cantidad de grasa consumida<sup>8</sup>. Utilizando como modelo ratones “knockout” para RELM-β (Resistin-like molecule-β), los cuales son más resistentes a la obesidad que los ratones silvestres cuando son alimentados con una dieta alta en grasa, Hildebrandt *et al.*<sup>9</sup>, mostraron que dicha dieta aumenta los Firmicutes y Proteobacteria en la MI de los animales mientras disminuye correlativamente los Bacteroidetes, independientemente del fenotipo obeso o no-obeso de los animales. Estos hallazgos indican que el contenido en grasa de la dieta, y no el fenotipo obeso del individuo, es el factor determinante en los cambios en la MI observados en el sujeto obeso, en tal sentido, queda mucho por investigar y confirmar al respecto.

Por otra parte, e incorporando un tema no menos importante a la revisión, cabe señalar que varios estudios han puesto de manifiesto el papel fundamental de la inflamación en los procesos metabólicos que conducen al síndrome metabólico, la obesidad y la diabetes<sup>6</sup>. Cani y Delzenne<sup>10</sup> postularon otro mecanismo que relaciona la microbiota intestinal con el desarrollo de la obesidad. Los autores plantearon la hipótesis de que el lipopolisacárido bacteriano (LPS) derivado de bacterias Gram-negativas residentes en la microbiota intestinal puede ser el disparador del aumento en la inflamación observada en el síndrome metabólico

inducido por dietas ricas en grasas. En una serie de experimentos en ratones alimentados con una dieta alta en grasa, los investigadores encontraron evidencias de una pronunciada endotoxemia, asociada con reducciones tanto de bacterias Gram-negativas (bacterias relacionadas con *Bacteroides*) y Gram-positivas (grupos *Eubacterium rectale*-*Clostridium coccoides* y bifidobacterias), y un aumento de la relación bacterias Gram-negativas/Gram-positivas. Los autores de este informe sugieren que la endotoxemia metabólica crónica induce obesidad, resistencia a la insulina y diabetes<sup>10</sup>.

Experimentos semejantes realizados en humanos por Ley et al.<sup>11</sup> y Ravussin et al.<sup>12</sup> demostraron al igual que en los experimentos con ratones, una relativa abundancia de microbiota que perteneció a los géneros *Bacteroidetes* y *Firmicutes*, confirmando lo observado en animales y sugiriendo que las alteraciones en la composición microbiana intestinal están asociadas con la obesidad.

#### ***Microbiota intestinal: resistencia a la insulina***

Recientemente, se ha explorado el papel de la microbiota intestinal en la regulación de la resistencia a la insulina mediada por receptores tipo Toll (TLR). Éstos receptores reconocen patrones importantes en la mediación de la inflamación y la inmunidad<sup>6</sup>. Están presentes en mayor cantidad en las superficies celulares de pacientes con obesidad, diabetes y síndrome metabólico<sup>13</sup>. Por lo que ratones deficientes del receptor tipo toll 5 (TLR5) que reconocen patrones microbianos (flagelina bacteriana) muestran hiperfagia, se volvieron obesos, y desarrollaron características del síndrome metabólico, incluyendo hipertensión, hipercolesterolemia y resistencia a la insulina secundaria a la desregulación de la señalización de interleuquina-1 $\beta$ <sup>14</sup>. Cuando se trasplantó la microbiota intestinal de estos ratones en ratones libres de gérmenes con el gen del TLR5 intacto, los ratones receptores desarrollaron características similares al síndrome metabólico<sup>6</sup>. El hecho que el trasplante de MI desde animales TLR5 -/- hacia animales silvestres (TLR5+/+) axénicos hace que se reproduzca la hiperfagia y las alteraciones metabólicas en los animales recipientes, sugiere que los cambios que afectan la MI en los TLR5-/- no son un epifenómeno, sino que un factor contribuyente al desarrollo de las alteraciones metabólicas. En acuerdo con estos resultados, la administración de antibióticos a los animales TLR5 -/- normaliza su consumo de alimentos y mejora el síndrome metabólico<sup>8</sup>.

Resultados muy similares han sido descritos en ratones TLR2-/- (que reconoce entre otros el ácido lipoteicoico de las bacterias gram-positivas)<sup>15</sup>. En estos

animales, el desequilibrio de la MI produce las mismas alteraciones metabólicas que en los animales TLR5 -/-, pero sin hiperfagia y con una obesidad más tardía, además de un aumento de la permeabilidad intestinal y de las concentraciones plasmáticas de LPS. Estas alteraciones pueden ser reproducidas en animales silvestres mediante el trasplante de MI<sup>8</sup>.

Con respecto a la función de la microbiota en el síndrome metabólico y alteraciones asociadas, estudios realizados en ratones libres de gérmenes demostraron que éstos están protegidos de la obesidad, resistencia a la insulina, dislipidemia, hígado graso/ esteatohepatitis no alcohólica, cuando se alimentaron con una dieta occidental alta en grasas<sup>16</sup>. En contraste, después de la colonización con microbiota de ratones criados convencionalmente, el contenido de grasa corporal, en los ratones originalmente libre de gérmenes, aumentó hasta el 60% en 14 días. Esto se asoció con insulino-resistencia, a pesar de que la ingesta de alimentos fue menor<sup>6</sup>.

#### ***Producción de ácidos grasos volátiles y rescate de energía por la MI***

Una de las principales funciones de la MI es su capacidad de extraer la energía proveniente de la fibra dietética, es decir de los hidratos de carbono no digestibles en el intestino delgado (almidón resistente, poli- y oligosacáridos), volviéndole disponible para el organismo y evitando su pérdida en las deposiciones<sup>8</sup>. La importancia de este fenómeno es ilustrada en los ratones axénicos que, al carecer de MI, deben consumir 30% más de alimento que los animales convencionales (con microbiota) para lograr un crecimiento comparable. En el ser humano se estima que 7 a 10% del aporte calórico diario proviene de este proceso<sup>17</sup>. Además, de su papel en el rescate de energía, los ácidos grasos volátiles (AGVs) pueden estimular receptores de ácidos grasos libres acoplados a proteína G: el acetato activa en forma preferencial el FFAR2 (GPR43) mientras que el propionato estimula tanto el FFAR2 como el FFAR3 (GPR41)<sup>18</sup>. Estos receptores están implicados en la regulación del apetito y del metabolismo energético. La estimulación de FFAR2 promueve el almacenamiento de energía mediante el aumento de la adipogénesis, la inhibición de la lipólisis en los adipocitos y la disminución del gasto energético<sup>8</sup>.

#### **CONCLUSIÓN**

Investigaciones recientes en roedores indican que existe una relación entre la microbiota intestinal y la patogénesis de la obesidad, el síndrome metabólico e inclusive la diabetes tipo 2, al influir en el peso corporal, la actividad proinflamatoria, y la resistencia a la insulina, por lo que en el futuro, se hace necesario

desarrollar investigaciones en humanos que profundicen en la comprensión de la compleja interacción entre la microbiota intestinal y el huésped, y de este modo, poder desarrollar tratamientos innovadores y eficaces que contribuyan a reducir la carga global cardiometabólica en las poblaciones humanas.

#### Agradecimiento

Esta revisión forma parte del proyecto 001-VE-2015 financiado por el CDCHT-UCLA.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Backhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science*. 2005; 307:1915-20.
- Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010; 464:59-65.
- Kyu Y, y Lee M. Gut Microbiota and Metabolic Disorders. *Diabetes Metab J*. 2015; 39:198-203.
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006; 444:1027-31.
- Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; 102:11070-5.
- Devaraj S, Hemarajata P, Versalovic J. La microbiota intestinal humana y el metabolismo corporal: Implicaciones con la obesidad y la diabetes. *Acta Bioquím Clín Latinoam*. 2013; 47(2):421-34.
- Backhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007; 104:979-84.
- Gotteland, M. El papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de la obesidad y de la diabetes de tipo-2. *Rev Chil Endocrinol Diabetes*. 2013; 6(4):155-162.
- Hildebrandt MA, Hoffmann C, Sherrill-Mix SA, Keilbaugh SA, Hamady M, Chen YY, et al. Highfat diet determines the composition of the murine gut microbiome independently of obesity. *Gastroenterology*. 2009; 137:1716-24.
- Cani PD, Delzenne NM. Involvement of the gut microbiota in the development of low grade inflammation associated with obesity: focus on this neglected partner. *Acta Gastroenterol Belg*. 2010; 73:267-9.
- Ley RE. Obesity and the human microbiome. *Curr Opin Gastroenterol*. 2009; 26:5-11.
- Ravussin Y, Koren O, Spor A, LeDuc C, Gutman R, Stombaugh J, et al. Responses of gut microbiota to diet composition and weight loss in lean and obese mice. *Obesity*. 2011; 20:738-47.
- Dethlefsen L, Relman DA. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; 108 Suppl 1:4554-61.
- Carvalho BM, Guadagnini D, Tsukumo DM, Schenka AA, Latuf-Filho P, Vassallo J, et al. Modulation of gut microbiota by antibiotics improves insulin signalling in high-fat fed mice. *Diabetologia*. 2012; 55:2823-34.
- Vijay-Kumar M, Aitken JD, Carvalho FA, Cullender TC, Mwangi S. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5. *Science*. 2010; 328:228-31.
- Frazier TH, DiBaise JK, McClain CJ. Gut microbiota, intestinal permeability, obesity-induced inflammation, and liver injury. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2011; 35 Suppl 5:S14-S20.
- McNeil NI. The contribution of the large intestine to energy supplies in man. *Am J Clin Nutr*. 1984; 39:338-42.
- Brown AJ, Goldsworthy SM, Barnes AA, Eilert MM, Tcheang L. The Orphan G protein-coupled receptors GPR41 and GPR43 are activated by propionate and other short chain carboxylic acid. *J Biol Chem*. 2003; 278:11312-9.

